

Aus der pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Prof. Dr. A. Werthemann)

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

MENINGITIS CARCINOMATOSA

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Geert Weiland

von Basel

ARNAUD DRUCK BERN 1957

Aus der pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel
(Prof. Dr. A. Werthemann)

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

MENINGITIS CARCINOMATOSA

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Geert Weiland

von Basel



ARNAUD DRUCK BERN 1957

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. S. Scheidegger.

Tag der Promotion: 29. Mai 1956.

Als Meningitis carcinomatosa wird die diffuse carcinomatöse Infiltration der Leptomeningen bezeichnet, eine seltene und eigenartige Form der Metastasierung epithelialer Malignome. Der Begriff wurde von SIEFERT im Jahre 1901 eingeführt, nachdem im Vorjahr von SAENGER erstmals ein entsprechender Fall, nach operiertem Mammacarcinom, beschrieben worden war. Die Bezeichnung Meningitis ist streng genommen zwar pathologisch-anatomisch unzutreffend, sie erklärt sich aber aus dem klinischen Verlauf der Erkrankung.

Die meningeale Carcinose bildet eine besondere Form der diffusen Tumoren der weichen Hirnhäute. Unter dem umfassenden, ebenfalls der Klinik entnommenen Begriff Meningitis tumorosa oder blastomatosa ist eine diffuse und massive Infiltration der Leptomeningen durch Tumorelemente zu verstehen, wobei eine Metastasierung von eigentlicher nodulärer Struktur ausgeschlossen bleibt. (REYMOND)

Sekundärer Befall der Meningen kann von den verschiedensten Primärtumoren ausgehen. Er findet sich hauptsächlich bei Carcinomen, Gliomen, Melanomen und Sarkomen. Ferner wurde er bei Pinealomen, Craniopharyngomen und, in einigen wenigen Fällen, bei Meningiomen angetroffen. Schliesslich sind auch die seltenen Fälle meningealer Ausbreitung bei Leukämie, Chlorom, Myelomen und Lymphogranulomatose hier aufzuzählen.

Von den zirkumskripten Formen abgesehen, lassen sich die diffusen Tumoren der Leptomeningen nach HENSCHEN in vier Gruppen einteilen:

1. Diffuse mesenchymale Tumoren
2. Diffuse gliomatöse Tumoren
3. Diffuse melanotische Tumoren
4. Sekundäre Carcinosen

Während die meningealen Carcinosen immer sekundär sind, können die andern Formen jeweils primär und metastatisch auftreten. Bei den Sarkomatosen handelt es sich hauptsächlich um direktes Uebergreifen basaler Sarkome auf Dura und Pia. Die Gliomatosen finden sich bei allen Typen der Gliome, in erster Linie bei den ausgesprochen bösartigen, wie Glioblastoma multiforme, Retinoblastom und Medulloblastom. Als Quelle der Melanoblastosen kommen Melanome jeglicher Lokalisation in Frage, am ehesten maligne entartete Naevi der Haut.

In manchen Fällen diffuser Blastomatose der Meningen ist der Entscheid, ob es sich um primäre oder sekundäre Formen handelt, schwierig zu treffen. Gelegentlich ist schon die Natur der Geschwulstzellen kaum zu erkennen. Der klinische Verlauf und der pathologisch-anatomische Befund sind aber bei allen Formen im Prinzip gleich. Wenn daher im Folgenden, ausgehend von einer eigenen Beobachtung, die Meningitis carcinomatosa besprochen wird, so hat das Gesagte grundsätzlich auch Gültigkeit für die Tumormeningitis im allgemeinen.

Als Ausgangspunkt kommen, mit verschiedener Häufigkeit, alle primären Carcinome in Frage. Ausser den seltenen intracerebralen Papillomen des Plexus chorioideus, welche meistens vom Recessus lateralis des IV. Ventrikels ausgehen, liegen die meisten extracranial. Von diesen metastasieren vor allem die Carcinome der Mamma, der Lunge und des Magens in die Meningen. Mit einem gewissen Abstand folgen die Neoplasmen des Nasopharynx und der Nebenhöhlen, der Prostata und des Pancreas, des restlichen Verdauungstraktes und der weiblichen Genitalien.

A. MEIER fand bei 35 Fällen carcinöser Meningitis folgende Verteilung der Primärtumoren:

Magen	11	Pleura	2	Unbekannt	6
Lunge	10	Colon	2		
Mamma	3	Oesophagus	1		

STRANGE beschreibt 18 Fälle innert 20 Jahren des Presbyterian Hospital New York. Diese verteilen sich auf 9 Mammacarcinome, 8 primäre Lungencarcinome und 1 Carcinom des kleinen Beckens. Von den 9 Brustkrebsen waren 5 radikaloperiert und nachbestrahlt, mit einer Ueberlebensdauer von 20 Monaten bis 8 Jahren. Drei weitere wurden erst bei der Autopsie gefunden. Auch von den 8 Lungencarcinomen waren zwei so klein, dass sie klinisch unbemerkt geblieben waren.

DANIS & BRIHAYE-VAN GEERTRUYDEN geben bei 55 Fällen folgende prozentuale Verteilung der primären Malignome:

Mamma	Magen-Darm	Lunge	Ovar	Pancreas	Thymus	Parotis	Haut
21,6	34,2	23,4	9,0	5,4	1,8	1,8	1,8

Von den Carcinomen des Digestionstraktes lagen wiederum 23,4 % im Magen.

P. C. MEYER & REAH fanden bei 24'229 Autopsien der Jahre 1909-50 von Patienten des London Hospital 216 Malignome mit Metastasen im Zentralnervensystem. Von diesen waren 117 pulmonalen Ursprungs, was rund 25 % aller zur Sektion gekommenen Lungencarcinome ausmacht. Die Lokalisation der Metastasen war: Gehirn 10, Dura 7, Leptomeninx 2, Corpus pineale und Rückenmark je 1. Diffuse Infiltration der Meningen fanden die gleichen Verfasser in 26 Fällen, wobei die Dura 20 mal, die Pia 6 mal, Dura und Pia 4 mal befallen waren. Die entsprechen den Primärtumoren lagen bei den 20 Duracarcinosen je 4 mal in Lunge, Mamma, Magen und Prostata, 2 mal im Skelet und je 1 mal in Nebenniere und Larynx. In 9 Fällen war die Carcinose mit Pachymeningosis haemorrhagica interna kombiniert. Die 6 Fälle mit alleinigem Befall der Pia hatten 3 Lungen-, 2 Magen- und 1 Hodencarcinom zur Ursache.

LESSE & NETSKY fanden 1938-47 bei 595 Autopsien von Patienten des Montefiore Hospital, die an Carcinom gestorben waren, in 207 Fällen Metastasen im

Zentralnervensystem, was 35 % aller zur Obduktion gekommenen Carcinome entspricht. Von diesen 207 Fällen betreffen 64 % Primärtumoren der Mamma und der Lunge, welche im Sektionsgut zusammen 41 % aller Carcinome ausmachen. In 9 Fällen oder 45 % war das Zentralnervensystem allein betroffen, davon 8 mal das Gehirn und 1 mal die Meningen. Im Gesamten befielen die 207 Metastasen 85 mal das Gehirn allein, 36 mal Gehirn und Meningen und 86 mal die Meningen allein. Bei diesen wiederum war die Pachymeninx häufiger befallen als die Leptomeninx. Bei separater Betrachtung der beiden häufigsten Tumoren ergibt sich folgende Verteilung:

	71 Mammacarcinome	50 Lungencarcinome
Gehirn allein	18	38
Gehirn + Meningen	18	4
Meningen allein	35	8

Eine besondere Tendenz zur Metastasierung in die Meningen fanden die gleichen Verfasser ferner bei Prostatacarcinom, Plasmocytom, malignem Lymphom und Leukaemie.

Diese Zahlenangaben müssen kritisch bewertet werden. Es muss hervorgehoben werden, dass sie grösstenteils den Sektionsstatistiken einzelner Spitäler entnommen sind, also eine gewisse Selektion darbieten, und nicht unbedingt den Werten aus pathologischen Instituten mit allgemeinem Einzug entsprechen. So erklärt sich der hohe Prozentsatz an Gehirnmetastasen im Sektionsgut des Montefiore Hospital, das eine grosse neurochirurgische Abteilung besitzt. Im London Hospital ist die Thoraxchirurgie stark vertreten, worauf die grosse Zahl der Lungencarcinome in seiner Statistik beruht.

Immerhin geht aus diesen Zusammenstellungen, wie auch aus weiteren Angaben in der Literatur hervor, dass diffuse Carcinose der Meningen hauptsächlich, und in ungefähr gleicher Frequenz, bei Mamma-, Bronchial- und Magencarcinomen anzutreffen ist, während die Carcinome anderer Organe als Ursprung zwar möglich sind, jedoch weit seltener gefunden werden. Ob diese Abstufung der Häufigkeit aber wirklich einer besonderen Vorliebe dieser Tumoren zur Metastasierung in die Meningen entspricht, ist fraglich und schwer zu entscheiden. Denn schliesslich handelt es sich bei den Ausgangsgeschwülsten um die allgemein häufigsten Malignome des Menschen. Folglich wäre anzunehmen, dass die Krebse der Mamma, der Lunge und des Magens, parallel zu ihrem häufigen Auftreten, am ehesten auch Metastasen in die Hirnhäute setzen. Eine Praedilektion bestimmter Tumoren konnte bis anhin nicht bewiesen werden. Die Diskussion der Metastasierungswege wird ein näheres Eingehen auf diese Frage ermöglichen.

Die Meningitis carcinomatosa findet sich zum Teil neben andern Metastasen beliebiger Lokalisation. Sie tritt dann als Besonderheit zu den üblichen Sekundärtumoren in Lymphknoten, Lunge, Leber und anderen Organen. Interessant und eigentümlich sind aber jene Fälle, wo ausser etwaigen Einbrüchen in Lymphknoten die Leptomeninges isoliert befallen ist. Entsprechende Beschreibungen gaben MEISSNER; PAVLICA und RAMSE. Schliesslich kann die meningeale Carcinose als besondere Rarität auch allein auftreten, ohne weitere Zeichen metastatischer Aussaat. Bis 1938 wurde dies erst zweimal beobachtet. Seither haben ALPERS & SMITH (bei Lungencarcinom), CSERMELY (bei Carcinom des Hypophysenganges) und DIXON, KERR & SHARP (bei Magencarcinom) solche Fälle beschrieben, und hierzu gehört auch die dieser Arbeit zugrunde liegende eigene Beobachtung bei einem Mammacarcinom.

Fast man die bisherigen Publikationen zusammen, so ergibt sich, dass neben diesen wenigen Fällen isolierter Meningitis carcinomatosa, zwar meistens weitere Metastasen zu finden waren, dass aber fast nie gleichzeitig das nervöse Parenchym befallen war. Wohl können bei Metastasierung ins Zentralnervensystem sekundäre Knoten in Gehirn und Meningen zusammen vorliegen, nur ganz ausnahmsweise trifft man aber noduläre Metastasen im Gehirn und diffusen Befall der Meningen nebeneinander an. Und umgekehrt findet sich bei meningealer Carcinose kaum je eine Streuung ins Gehirn oder Rückenmark, ausser einer oberflächlichen perivaskulären Infiltration. Von der Meningitis carcinomatosa geht keine umschriebene Tumorbildung aus, und andererseits führt eine solche in der Regel nicht zum diffusen Befall der Meningen. Dies wird so allgemein gefunden, dass mehrere Autoren zur Annahme kamen, die beiden Formen schlossen sich überhaupt gegenseitig aus. (SCHEINKER; DODGE, SAYRE & SVIEN; E. MEYER u. a.) Aber auch das Gehirn kann in seltenen Fällen, abweichend von den üblichen Befunden, eine diffuse carcinomatöse Durchsetzung aufweisen. Diese encephalitische Form der Metastasierung zeigt bezüglich ihres Auftretens und ihrer Befunde eine weitgehende Ähnlichkeit zu der meningitischen und liegt gewöhnlich mit dieser vereint vor. (MADOW & ALPERS)

In der Meningitis carcinomatosa tritt also eine seltene und besondere Manifestation der Metastasierung maligner Epitheliome ins Zentralnervensystem zu Tage. Bei Betrachtung der mit ihrem Auftreten verbundenen Besonderheiten drängt sich der Gedanke auf, die Carcinome beschritten bei dieser Form sekundärer Ausbreitung eigene, von den sonst üblichen abweichende Wege. Diese Annahme wird weiter unten noch genauer erörtert werden.

EIGENE BEOBACHTUNG

Eine 69-jährige Frau mit unauffälliger Anamnese bemerkt seit ungefähr einem Jahr eine stationär bleibende Verhärtung in ihrer rechten Brust. Dann vergrössert sich der Knoten etwas und wird auf Berührung empfindlich. Zugleich deformiert sich die Mamille. Aus diesem Grunde wird die Patientin zur Vornahme einer Probeexzision hospitalisiert. (St. Claraspital Basel, chir. Abt., Prof. F. Merke) Man findet im untern, äussern Quadranten der rechten Mamma eine gegen Haut und Unterlage leicht verschiebliche, nicht genau abgrenzbare, kleinfautgrosse, weiche Tumorbildung. Diese ist in ihrer Mitte etwas härter und auf Druck leicht schmerzhaft. Die Mamille ist etwas eingezogen. In der Axilla und in der Claviculargrube tastet man keine vergrösserten Lymphknoten. Die mikroskopische Untersuchung der exzidierten Geschwulst ergibt ein kleinzelliges Carcinoma scirrhosum mammae mit Infiltration ins benachbarte Fettgewebe. Stellenweise lässt sich der Tumor auch in den Milchgängen erkennen. (E. N. 6775/46)

Eine Woche nach der Probeexzision wird die Ablatio mammae vorgenommen. Bei dieser wird der gesamte Drüsenkörper mit dem grössten Teil des M. pectoralis maior und einem Teil des M. pectoralis minor abgetragen. Aus der Axilla werden zahlreiche, kleine, harte, grösstenteils zu einem Konglomerat verschmolzene Drüsen entfernt. Ein kleiner Strang von ebensolchen Drüsen, der sich entlang der V. axillaris erstreckt, wird ebenfalls exstirpiert. Man hat am Schluss der Operation den Eindruck, radikal vorgegangen zu sein, und auch die kleinsten Drüsen entfernt zu haben.

Das Operationspräparat wird histologisch untersucht und ergibt ein Carcinoma solidum scirrhosum mammae be Mastopathia fibrosa cystica und Lymphknotenmetastasen in der Axilla. (E. N. 6967/46)

Die Patientin erleidet postoperativ eine Thrombophlebitis beider Unterschenkel. Sie erholt sich innert kurzer Zeit und wird in gutem Zustand aus dem Spital entlassen. Nach wenigen Monaten treten Rückenschmerzen auf, die auf Wirbelmetastasen zurückgeführt werden. Das Befinden verschlechtert sich rasch. Die Patientin wird unruhig. Sie ist zeitweise benommen und desorientiert, redet wirr und klagt über Schmerzen im ganzen Körper. Es entwickelt sich eine Parese beider Arme und Beine. Sieben Monate nach der Spitalentlassung wird sie erneut hospitalisiert. (St. Claraspital Basel, med. Abt., Prof. A. Gigon) In der Klinik kommt es zu einem rapiden Verfall unter dem Bild einer Meningitis mit afebrilem Verlauf. Die Patientin wird komatös und kommt am 9. Tag des Spitalaufenthaltes ad exitum. Die klinische Diagnose lautet auf Carcinoma mammae mit Gehirnmetastasen.

Das Sektionsprotokoll ergibt auszugsweise (S. N. 886/47):

Leiche einer ältern Frau in gutem Ernährungszustand. Totenstarre ausgebildet. Leichenflecken an den abhängigen Körperpartien reichlich vorhanden, wegdrückbar.

Brustdrüse links von Fettgewebe durchwachsen, rechts fehlend. Hier ist ein Operationsschnitt vorhanden, der sich bis in die Axilla hinzieht. Zum Teil fehlt der Pectoralmuskel. Irgendwelche Tumormassen im Operationsgebiet finden sich nicht.

Der Schädel sägt sich mittelhart. Die Blutleiter enthalten wenig flüssiges Blut. Die Mittelohren werden eröffnet; ihre Schleimhäute sind zart. Auch die Nebenhöhlen zeigen eine zarte Mucosa. Die weichen Hirnhäute sind matt, stellenweise verdickt, graugelblich, stark getrübt. Ganz undeutlich lassen sich vereinzelt kleinste Knötchen erkennen, nicht aber eigentliche, harte Tumorbildungen. Das Gehirn ist fest. Beim Einschneiden zeigt sich die Rinde etwas verhärtet. Mark und Rinde sind im ganzen fest und frei von Einlagerungen. Die Durchblutung ist hier gering. Die Ventrikel sind mittelweit, das Ependym ist zart. Die Stammganglikerne sind klein. Im Putamen finden sich kleine Cysten. Die Marklager des Kleinhirns sind feucht und blutreich.

Bei genauer Kontrolle der Hirnhäute kann man die unregelmässige Verdichtung hauptsächlich an der Basis erkennen, ohne dass es aber zu einem eigentlichen weisslichen Ueberzug käme. Nur ist stellenweise infolge dieser fibrösen Umwandlung der Leptomeninx der Uebergang von Windung in Furche schlecht zu erkennen. Die Wirbelsäule wird aufgeschlagen. Die Wirbelkörper sind graurot, dunkel, blutreich.

Mikroskopische Untersuchung:

Die Leptomeninx zeigt eine diffuse Infiltration durch einen epithelialen, etwas grosszelligen Tumor. (Abb. 1) Stellenweise ist eine Differenzierung zu kleinen Drüsenschläuchen angedeutet. Die Zellen sind ziemlich gross, rund bis polygonal. Die Kerne sind ebenfalls gross, hyperchromatisch, oft bläschenförmig und weisen deutliche Nukleolen auf. Mitosen sind nicht sehr zahlreich anzutreffen. Das Zytoplasma ist eher blass, feingekörnt.

Diese diffuse Tumordinfiltration zeigt stellenweise eine eigenartige Veränderung ihrer Wachstumsform. Es kommt in diesen Partien zur Bildung länglicher bis spindelförmiger Elemente mit einer Zunahme des im übrigen eher spärlichen Stromas, und darin zur Bildung eindeutiger Psammomkörner. (Abb. 2) Die Zellen liegen hier mehr geschichtet und in Zügen. Blutgefässe sind an diesen Orten reichlicher zu finden. Diese Art der Wucherung findet sich besonders in den vom Gehirn abgewendeten Teilen der Leptomeninx gegen die Dura zu. Sie entspricht den Meningomen. (Abb. 3)

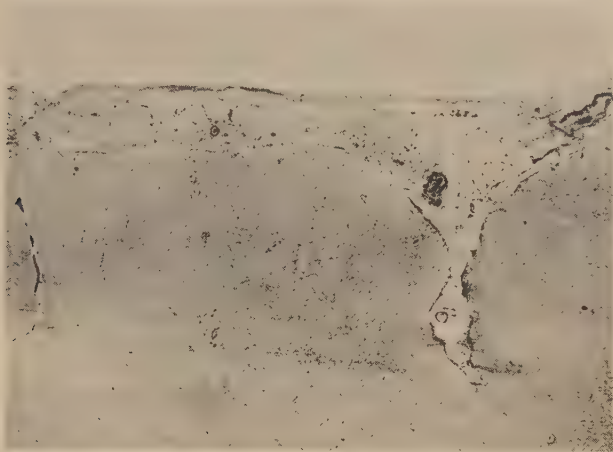
An mehreren Orten sind in der Pia mater kleine, entzündliche, perivaskuläre Rundzelleninfiltrate zu sehen.

Das Gehirn selbst zeigt keinen Tumorbefall. Nur in den oberflächlichsten Schichten der Rinde finden sich an einigen Stellen in den perivaskulären Räumen Uebertritte von Tumorelementen auf das nervöse Parenchym. Die Gefässlumina selbst sind frei von Tumorzellen. Im übrigen ist das Gehirn leicht oedematös gequollen. In den direkt unter der Leptomeninx liegenden Partien ist eine geringe Gliawucherung mit einzelnen Körnchenzellen zu erkennen. Der Plexus chorioideus ist frei von Tumor.

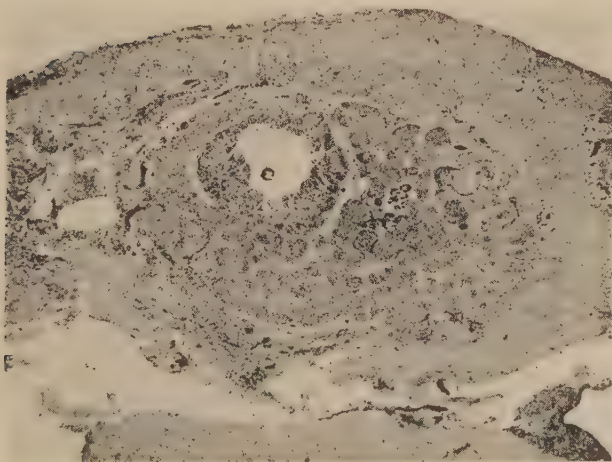
Die pathologisch-anatomische Diagnose lautet:

Carcinoma mammae. Status nach vor 10 Monaten vorgenommener Amputation der rechten Mamma mit Ausräumung der axillären Lymphknoten. Diffuse carcinoma-töse Metastasierung in die Leptomeninx. (Keine andern Metastasen, weder in

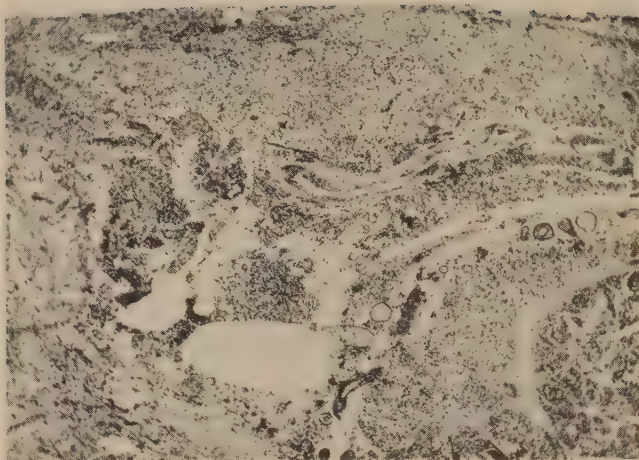
Organen, noch in Lymphknoten.) Zeichen von leichter Hirnschwellung. Hydrocephalus internus. Hyperaemie der Lungen, Hypostase der Unterlappen. Eitrige Stauungsbronchitis und -bronchiolitis. Spitzenkappen beider Lungen. Terminale Erschlaffung des rechten Herzens. Braune Entartung des Myocards. Starke Dilatation der Harnblase.



Diffuse Carcinomatose der Leptomeninx.
Metastasierung nach Mammacarcinom.



Umschriebener Herd eines Meningioms in der
carcinomatös durchwachsenen Leptomeninx



Psammomkörnerbildungen und Fibro-Endotheliomatöse Bildungen. Induktionstumor

Der eigentümliche Strukturwechsel des diffusen Tumors in der Leptomeninx wirft die Frage auf, ob es sich dabei um ein maligne entartetes Meningom oder um eine carcinomatöse Metastasierung handelt. Es hat ein histologisch verifiziertes Mammacarcinom vorgelegen. Zudem hat das Tumorgewebe zum grössten Teil eine eindeutig epitheliale Struktur und erinnert an den Bau des Mammatumors, mit der Einschränkung, dass dieser im Operationspräparat kleinzellig war, während die Tumorzellen in der Leptomeninx grösser sind. Dieser Grössenunterschied dürfte aber durch die besonders günstigen Verhältnisse hinsichtlich Ernährung und Ausbreitungsmöglichkeit, welche die Tumorzellen im Subarachnoidalraum antreffen, genügend erklärt sein und wird zudem beim Mammacarcinom oft gefunden. Der Uebergang von den rein carcinomatösen zu den meningomatösen Partien ist teilweise unscharf. Es kann daher nicht angenommen werden, dass zwei getrennte Tumoren nebeneinander vorliegen, oder dass die carcinomatöse Infiltration der Hirnhaut in eine gleichzeitig bestehende Meningomatose eingedrungen wäre. Viel eher scheint es sich darum zu handeln, dass durch die Tumordinvasion in der Leptomeninx stellenweise ortsansässige Elemente zur Proliferation und Geschwulstbildung angeregt wurden. Die Partien von der Struktur des Meningoms wären demnach als Induktionstumoren aufzufassen.

Epikrise: Bei einer 69-jährigen Frau entsteht auf einer Mastopathia fibrosa cystica ein scirrhöses Mammacarcinom, das radikal operiert wird, ohne Nachbestrahlung. Wenige Monate später treten Rückenschmerzen auf, die von cerebralen und

spinalen neurologischen Symptomen, sowie von psychischen Veränderungen gefolgt sind. Unter dem klinischen Bild einer afebrilen Meningitis kommt sie 10 Monate nach der Operation ad exitum. Bei der Obduktion findet sich eine diffuse Carcinose der Leptomeninx mit stellenweiser Induktion von meningomartigen Tumoren. Ausser dieser metastatischen Infiltration der weichen Hirnhaut ist kein weiterer Tumor zu finden, weder ein lokales Rezidiv, noch ein Befall anderer Organe oder Lymphknoten. Eigenartig ist bei diesem Fall einerseits der isolierte Befall der Leptomeninx durch die sekundäre Streuung, und andererseits die eigentümliche Reaktion der Hirnhaut mit Bildung eines Meningoms, die an einen Induktionstumor denken lässt.

Das klinische Bild der Leptomeningitis carcinomatosa ist im allgemeinen charakteristisch, wenn auch die Symptomatik im einzelnen Fall sehr variieren kann. Nach KALM sind zwei Hauptformen des Verlaufs zu unterscheiden, einmal die Kombination von Lokalsymptomen mit meningitischen Zeichen, und zweitens das Vorherrschen meningitischer Erscheinungen, ohne dass klinisch ein Neoplasma zu erfassen wäre. Die eine oder andere Form äussert sich je nach Ausmass und Sitz der Metastasierung.

DIXON, KERR & SHARP führen drei klinische Verlaufsformen auf:

1. Langsame Entwicklung von Symptomen, die auf einen Hirntumor hinweisen.
2. Befall der basalen und spinalen Meningen unter dem Bild einer Polyneuritis mit kurzer terminaler meningitischer Phase.
3. Rapider Verfall, entsprechend einer akuten Leptomeningitis.

Bei Betrachtung der Symptomatik ist daran zu denken, dass neben den durch die Hirnhautcarcinose hervorgerufenen Störungen, sich auch solche seitens des Primärtumors oder anderer Metastasen bemerkbar machen können. Hier interessieren nur die Symptome der meningealen Erkrankung.

Das Leiden beginnt gewöhnlich mit meningealen Reizsymptomen, die sich in Wurzelschmerzen, Meningismus, positivem Lasègue und Kernig äussern. Hinzu kommen Zeichen intracranieller Drucksteigerung, wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Stauungspapille. Sie verbinden sich mit corticalen Symptomen in Form von Krämpfen, epileptischen Anfällen, Bewusstseinsstörungen verschiedenster Qualität und Abstufung, sowie andern psychischen Veränderungen. Besonders charakteristisch sind Ausfallserscheinungen seitens basaler Hirnnerven und das Auftreten spinaler Zeichen. Am häufigsten sind Läsionen der Pupillenmotorik, Augenmuskelparesen, Amaurose, Taubheit und Facialislähmungen, ferner Areflexie, Paresen einzelner Muskelgruppen bis ganzer oder mehrerer Extremitäten, Sensibilitätsstörungen und Ausfälle der Blasen- und Sphinkterinnervation zu sehen. Auch Kleinhirnsymptome können beobachtet werden. Das Auftreten der spinalen Zeichen

erfolgt oft von caudal nach cranial aufsteigend, wobei Lokalsymptome, Rückenschmerzen und Reflexverlust den allgemeinen meningitischen Erscheinungen vorausseilen.

Der Verlauf ist meistens afebril, jedoch können interkurrente Komplikationen, besonders Pneumonien, Cystopyelitiden und Decubitus, Temperatursteigerungen provozieren. Da die Krankheit gewöhnlich im Koma endet, treten solche Infekte meistens praeterminal auf.

Die typischen Erscheinungen wurden von PETTE in einer Trias zusammengefasst:

1. Schweres cerebrales Krankheitsbild
2. Meningeale Reizsymptome
3. Ausfallserscheinungen seitens basaler Hirnnerven und spinaler Wurzeln

Diesem Symptomenkomplex fügte SCHEINKER die Zeichen gesteigerten Hirndrucks bei, und CHYTKA ergänzt das Syndrom durch den afebrilen Verlauf und die Symptome seitens der Hirnkonvexität.

Diesen charakteristischen Befunden können die meistens ebenfalls bezeichnenden Ergebnisse der Liquoruntersuchung beigelegt werden, die hauptsächlich in der neueren Literatur erwähnt sind. (DODGE, SAYRE & SVIEN; ROGERS & MC DERMOTT; STRANGE u. a.) Die Veränderungen des Liquor cerebrospinalis bei der carcinomatösen Meningitis entsprechen den Befunden, die bei subakuten bakteriellen und mykotischen, nicht eitrigen Meningitiden erhoben werden: Liquor klar oder leicht getrübt, eventuell xanthochrom. Druck normal bis erhöht. Pleocytose mässigen Grades, vorwiegend aus Polymorphkernigen und Lymphocyten bestehend. Proteine leicht erhöht. Besonders typisch ist eine deutliche Verminderung des Liquorzuckers bis zu negativen Werten, Kolloidreaktionen dem meningitischen Typ entsprechend. Die bakteriologische Untersuchung ergibt natürlich ein negatives Resultat. Gelegentlich können im Liquor Tumorzellen nachgewiesen werden, die eine Diagnose zu Lebzeiten ermöglichen, aber auch bei voll ausgebildeten Formen kann die zytologische Prüfung erfolglos bleiben.

In den meisten bisher beschriebenen Fällen wurde die richtige Diagnose erst in tabula gestellt. Die Krankheit zeigt in ihrem klinischen Verlauf eine grosse Ähnlichkeit mit der tuberkulösen Meningitis. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn bei Patienten, die intra vitam keine Hinweise auf ein Malignom gaben, fälschlicherweise oftmals eine Meningitis tuberculosa angenommen wurde. Andere Fehldiagnosen waren Polyneuritis, Polyradiculitis, Poliomyelitis, Hirn- und Rückenmarkstumor, Tabes und Paralyse. Bei bekanntem Primärtumor werden die Symptome gewöhnlich auf Metastasen im Zentralnervensystem zurückgeführt.

Aus den klinischen Erscheinungen der carcinösen Leptomeningitis, die sich bei andern blastomatösen Infiltrationen der weichen Hirnhaut identisch präsentieren, kann nicht auf Sitz und Art des Primärtumors geschlossen werden. Die Erkrankung führt in jedem Fall, sobald das Bild der Hirnhautentzündung entwickelt ist, zu rapidem Verfall und verläuft rasch progredient. Eine causale Therapie ist nicht möglich.

Die pathologisch-anatomischen Ergebnisse sind uniform. Von blossem Auge ist vielfach überhaupt kein abnormer Befund zu erheben. In den meisten bisher publizierten Fällen war das Zentralnervensystem makroskopisch unauffällig, oder es war lediglich eine diskrete weissliche Trübung der Meningen zu sehen. Eine solche milchige Opaleszenz der Leptomeninx ist das charakteristische Bild der Hirnhautcarcinose. Sie ist am Gehirn hauptsächlich basal deutlich ausgeprägt, während am Rückenmark besonders die dorsalen Partien, und diese meistens nach caudal zunehmend, befallen sind. Gelegentlich lassen sich in diesen Trübungen fleckförmige Verdickungen oder miliare bis submiliare Knötchen erkennen. In seltenen Fällen kommt es zu einer massiven mantelartigen Umhüllung des Zentralnervensystems durch die carcinomatös verdickten Meningen, ein Befund, der hauptsächlich bei meningealer Ausbreitung von Gliomen beobachtet wird.

Die mikroskopische Untersuchung bringt deutlichere Veränderungen zu Tage. Generell findet sich eine diffuse Durchsetzung der Leptomeninx mit Tumorzellen, die sich an die präformierten Lymphräume hält. Ganz allgemein finden sich die ausgiebigsten Infiltrate an jenen Orten, an welchen der Druck der Umgebung am geringsten ist. Die Gefässlumina sind fast immer frei. Die Invasion geht auf die Gehirn- und Rückenmarksnerven über, indem sich das Carcinom in deren Piascheiden vorschiebt. Es wächst im Peri- und Endoneurium weiter, sodass schliesslich die Nerven vom Tumor umschieden sind. Am häufigsten sollen nach HENSCHEN der II., IV., V., VII., VIII. und X. Hirnnerv betroffen sein. Uebergriffe auf die Gefässcheiden der Hirnrinde durch die pialen Ausläufer in den Virchow-Robin'schen Räumen sind fast immer zu finden, jedoch bleibt in der Regel die Pia-Glia-Membran nach Schaltenbrand & Bailey überall intakt. Die perivaskuläre Infiltration geht nicht über die Rinde hinaus, das nervöse Parenchym bleibt frei. In den oberflächlichsten Schichten des Zentralorgans lassen sich hingegen oft degenerative Veränderungen erkennen. Von den Gefässen ausgehende, umschriebene oder diffuse Lymphocytenmigrationen werden manchmal beobachtet. Im übrigen sind aber entzündliche Reaktionen fakultativ.

Ein Vergleich der autoptischen Ergebnisse mit dem klinischen Bild lässt eine merkwürdige Diskrepanz zwischen den geringfügigen sichtbaren Veränderungen und den schweren Erscheinungen der Erkrankung hervortreten. Erst bei mikroskopischer Betrachtung zeigt sich die weitgehende Kongruenz des pathologisch-anatomischen

Substrates mit dem vitalen Krankheitsbild. Zwei Fragen bedürfen aber einer näheren Untersuchung, einmal das Problem, wie es zur Auslösung der schweren neurologischen Symptome bei nur geringen oder gar fehlenden morphologischen Veränderungen der nervösen Substanz kommt, und zweitens die Frage nach der Ursache der entzündlichen Symptome, die das Bild der Meningitis bewirken.

Das erste Problem hat mehrere Erklärungen gefunden. Eine davon wies auf Druckschädigung des Nervengewebes durch die blastomatöse Umscheidung hin. In einigen Fällen fand man tatsächlich Markscheidenuntergang in allen Phasen des Abbaus, wobei aber die Achsenzyylinder meistens intakt waren. Weit häufiger sind hingegen, auch bei feinsten Untersuchung, keine degenerativen Veränderungen der Nerven zu sehen. Selbst bei totalem Ausfall der Nervenfunktion waren des öftern, ausser der Infiltration in den lockeren perineuralen Scheiden, keine pathologischen Befunde zu erheben. (KNIERIM; ALAJOUANINE, BOUDIN, NICK & CONTAMIN; MOREAU, BOUDIN, AUQUIER & LE HENAFF) Die Propagation des Tumors in der Hirnhaut hält sich streng an die präformierten Räume im arachnoidalen Maschenwerk, ein eigentlich destruktives Wachstum wird nicht beobachtet. Sodann findet sich die Infiltration an Orten, wo sie räumlich eingeengt wird, nur in geringer Intensität. Von direkter Schädigung der Nerven infolge Druckwirkung kann daher kaum gesprochen werden.

Eine andere Theorie beruht auf der Annahme chemischer Wirkung auf die Nervensubstanz. Ob dieser carcinotoxischen Aktivität der Tumorzellen spezifische Agentien oder lediglich pathologische Stoffwechselprodukte zugrunde liegen, bleibt dabei offen. Die neurologischen Symptome hätten demnach die gleichen Ursachen wie die im krebserkrankten Organismus auftretenden Allgemeinerscheinungen. Es muss aber davor gewarnt werden, funktionelle Störungen ohne offensichtliche morphologische Grundlage generell als toxisch bedingt zu bewerten.

Am ehesten dürfte die Hypothese zu vertreten sein, der sich PETTE, ALSBERG u. a. anschliessen. Sie führt die nervösen Ausfallserscheinungen auf Zirkulationsstörungen zurück. Durch die Anschoppung der subarachnoidalen und adventitiellen Räume kommt es zur Barrierenbildung, und damit zu Stauungen des Säftestromes. Folglich wären Hypoxie und Anhäufung eliminationspflichtiger Stoffe für die Nervenschädigung verantwortlich.

Die Antwort auf die zweite Frage, nach dem Entstehungsmechanismus der entzündlichen Symptome, ergibt sich einmal aus der charakteristischen Ausbreitung des Carcinoms in der Leptomeninx, und andererseits aus der besonderen Entzündungsbereitschaft der weichen Hirnhaut. Die Bezeichnung Meningitis carcinomatosa ist von der Klinik übernommen. Pathologisch-anatomisch gesehen liegt eine diffuse carcinomatöse Infiltration der Leptomeninx mit entzündlicher Reaktion vor. Diese

stellt an sich keine Besonderheit dar, denn eine kollaterale Entzündung besteht obligat bei jedem malignen Tumor. Das Aussergewöhnliche liegt hier im quantitativen Vorherrschen der entzündlichen Symptome im klinischen Verlauf. Zudem zeigt sich aber, obwohl keine Entzündung im eigentlichen Sinne vorliegt, auch morphologisch eine seltsame Analogie zur Meningitis. Zur Erklärung dieser Tatsache trägt die Betrachtung der Geschwulstausbreitung im Subarachnoidalraum bei.

Haben die Tumorelemente erst einmal die Leptomeninx erreicht - die hierbei möglichen Wege werden später diskutiert - so finden sie im Subarachnoidalraum sehr günstige Lebensbedingungen. Solange sie in dünner Schicht vorhanden sind, liegen sie immer der ausgiebig vascularisierten Pia mater an. Die Arachnoidea wird erst befallen, wenn der Subarachnoidalraum ausgefüllt ist. Die Verteilung im Cavum leptomeningicum hält sich an die Strömung des Liquor cerebrospinalis und folgt weitgehend mechanischen Momenten. Besonders dichte Ansammlungen finden sich dementsprechend überall dort, wo Stagnation der Liquorströmung möglich ist, also in den Cysternen der Gehirnbasis, den Subarachnoidalscheiden der Hirn- und Rückenmarksnerven etc. (PETTE; SCHEINKER, KINO; MEISSNER) Aus den gleichen Gründen sind auch die abhängigen und dorsalen Partien des Rückenmarkes im allgemeinen früher und stärker befallen. Hierzu sei ein Fall von EDEN erwähnt, der einen Patienten mit generalisierter meningealer Aussaat eines Glioms betrifft. Der Kranke lag immer auf seiner rechten Seite, und tatsächlich wurde bei der Autopsie auch rechts eine intensivere gliomatöse Invasion der spinalen Leptomeninx gefunden. Die Tumorelemente schlagen also innerhalb des Subarachnoidales nicht eigenen Wege ein, sondern folgen den allgemeinen Prinzipien der Liquorausbreitung. Daher ergeben sich bei ausgebildeter Krankheit Analogien zu den infektiös entzündlichen Prozessen der Meningen, indem Verteilung der Geschwulstzellen und der Infektionserreger weitgehend übereinstimmen. POPPER fand bei otogener eitriger Meningitis eine identische Verbreitung der Bakterien, wie sie bei den Zellen der neoplastischen Infiltration besteht. MOREAU, BOUDIN, AUQUIER & LE HENAFF finden es interessant, dass bei der Meningealcarcinose eine Prädisposition des Wurzelbefalles gleicher Topographie zu notieren ist, wie sie bei entzündlichen Polyradiculoneuritiden gefunden wird.

Dass der beschriebene Ausbreitungsmodus physikalischen Gesetzen folgt, und nicht eine Eigenart lebender Zellen ist, geht aus Experimenten hervor. PETTE & DEMME injizierten, in Fortsetzung der Versuche von SPATZ, Farbstofflösungen in die Cysterna cerebello-medullaris bei Kaninchen. Es ergab sich eine analoge Verteilung, die an der Intensität der Färbung zu erkennen war, wie bei den diffusen Geschwülsten und den infektiös meningitischen Prozessen. Die Ausbreitung irgend eines Stoffes im Liquorsystem dürfte also prinzipiell gleich erfolgen, wobei Art und Ort des Eindringens in dieses unwesentlich sind. EICHWALD, GOODMAN & CHANG stellten direkte Versuche mit lebenden Tumorzellen an. Sie transplantierten

Mäuse-sarkom 37 in den Subduralraum von Meerschweinchen. Freie Geschwulst-elemente penetrierten durch die Arachnoidea und breiteten sich im Subarachnoidalraum diffus aus. Nach einer Woche fand sich eine solide Lage von Tumorgewebe in der Leptomeninx mit Invasion ins Gehirn, entlang den perivaskulären Spalten.

Wenn also die Propagation der Malignomzellen im Cavum leptomeningicum sich nicht von der Ausbreitung anderer ortsfremder Elemente unterscheidet, so ist auch das Auftreten eines meningitischen Prozesses nicht sehr abwegig, berücksichtigt man dabei noch die allgemeine Bereitschaft der Leptomeninx, auf Fremdkörperreiz mit Entzündung zu reagieren. Immerhin muss den Tumorzellen eine gewisse Sonderstellung eingeräumt werden, beruhend auf ihrem biologischen Moment, das sie zum Haftenbleiben und zur Gewebebildung befähigt.

Die spezifische Entzündungsbereitschaft der weichen Hirnhaut trägt als zweiter Faktor zur Erklärung der meningitischen Liquorbefunde bei. Die erwähnten Versuche mit Injektion steriler Farbstofflösungen hatten echte meningitische Reaktionen zur Folge. Solche treten schon nach Einbringen steriler Kochsalzlösung in das Liquorsystem auf und können durch die verschiedensten Agentien ausgelöst werden. Aufgeführt seien, nach BROWN & PEYTON, Abbauprodukte der Nervensubstanz bei akuten demyelinisierenden Prozessen, Cholesterin bei Ruptur oder nach Operation von Cholesteatomen, Blut und Blutabbauprodukte bei Subarachnoidalblutungen und bei Verletzungen. In allen diesen Fällen treten polymorphkernige Leukocyten als Bestandteile der Pleocytose im Liquor auf. Nach SCHALTENBRAND genügt das Einbringen ortsfremder Stoffe in die Liquorräume zur Auslösung meningitischer Reaktionen. Er gibt als weitere Beispiele an: Luft bei Pneumoencephalogrammen, Toxine und differente Arzneimittel. Innerhalbweniger Stunden kommt es zu massiver Emigration von Polymorphkernigen, der sich später eine vermehrte Beimischung von Lymphocyten anschliesst. Während sich die polymorphkernige Anfangsphase auch ins nervöse Parenchym erstreckt, bleiben die Lymphocyten und Macrophagen auf die Meningen beschränkt. Die gleichen Prozesse finden sich bei der carcinomatösen Meningitis. Dabei kommen als auslösende Agentien sowohl Zerfallsprodukte des Tumors als auch ganze Geschwulstzellen als Fremdkörperreiz in Frage. Die diffuse Blastomatose der Leptomeninx verläuft also in übertragenem Sinne unter dem Bilde einer Entzündung. Daneben finden sich aber auch echte perivaskuläre entzündliche Reaktionen, als obligate Begleiterscheinungen maligner Tumoren.

Auch die allgemein vorkommende Senkung des Liquorzuckers hat ihre Erklärungen gefunden. Einerseits soll sie auf einem besonders aktiven Stoffwechsel der Tumorzellen mit erhöhtem Kohlehydratverbrauch beruhen. Von anderer Seite wird angenommen, dass durch die Tumordinfiltration eine Barriere in der Pia mater, und dadurch eine Blockade der Blut-Liquorschranke gebildet wird.

Zum Abschluss der klinischen und pathologisch-anatomischen Beschreibung sei die Annahme mehrerer Autoren erwähnt, die Krankheit trete in Wirklichkeit häufiger auf als sie diagnostiziert werde. (PETTE; SCHEINKER u. a.) Wohl ist die meningeale Carcinose, bezogen auf die Gesamtzahl der Malignome und ihrer Metastasen, eine seltene Manifestation sekundärer Tumoren, aber wegen ihrer oft sehr unscheinbaren makroskopischen Befunde kann sie auch leicht übersehen werden. LISSAUER führt an, dass bei Carcinomkranken relativ oft cerebrale Symptome auftreten, wie Benommenheit, Apathie, Delirien und Psychosen. Diese werden gewöhnlich auf toxische Wirkungen des Malignoms zurückgeführt, könnten aber vielleicht auch für Meningealcarcinose sprechen.

Von einiger Problematik ist die Frage nach der Pathogenese der meningealen Blastomatose. Die Wege der Geschwulstzellen vom Primärtumor zur Hirnhaut sind in den meisten Fällen noch unklar. Prinzipiell sind vier Möglichkeiten zu diskutieren:

1. Kontinuierliches Einwachsen
2. Auf dem Lymphweg, entlang den peripheren Nerven
3. Durch die Plexus des Vertebralvenensystems
4. Hämatogen, mit dem arteriellen Blutstrom (MEISSNER)

Eine Dissemination per continuitatem in die Meningen besteht vor allem bei intrazentralen und intrakraniellen Geschwülsten. Sie ist nach BAILEY & CUSHING charakteristisch für das mediane Medulloblastom des Kleinhirns bei Kindern, tritt aber auch bei andern Gliomen nicht selten auf, und findet sich ferner bei basalen Sarkomen, diffuser sekundärer Melanomatose und Meningomatose. Dass auch epitheliale Malignome auf diesem Wege die Leptomeninx erreichen können, geht aus den Beschreibungen von CSERMELY (bei malignem Craniopharyngom), SCHUSTER (bei Papillom des Plexus chorioideus) und PLAUT (bei Carcinom des Sinus maxillaris) hervor. Für extrakranielle Tumoren kommt dieser Metastasierungsmodus weniger in Frage. Immerhin beschreibt TAMMANN ein kleines Plattenepithelcarcinom der rechten Lungenspitze, das entlang dem Plexus brachialis die Dura erreicht, und von hier aus eine meningeale Carcinose produziert hatte. Zudem können solche Carcinome eventuell über die Zwischenstation metastatischer Knoten im Gehirn die Meningen erreichen, indem diese von den Sekundärtumoren aus kontinuierlich befallen werden. Solche Situationen wurden beispielsweise bei Gehirnmetastasen von Mammacarcinomen gefunden. Dabei ist aber zu bemerken, dass bei Einbruch einer Gehirnmastase in den Subarachnoidalraum durchaus nicht regelmässig eine meningeale Carcinose entsteht. (P. C. MEYER & REAH)

Die zweite Annahme, nach der die Tumorzellen auf dem Lymphwege, entlang den peripheren Nerven, zur Leptomeninx gelangen sollen, basiert auf einigen direkten Beobachtungen und experimentellen Ergebnissen. Nachdem neben andern Autoren

schon ERNST entsprechende Befunde angegeben hatte, war es vor allem KNIERIM, der anlässlich der näheren Beschreibung eines von MARCHAND publizierten Falles das Fundament zu dieser Theorie legte. Er fand bei einem exulcerierten Magencarcinom neben ausgedehnter Metastasierung in die Organe der Bauchhöhle eine Carcinose der cerebralen und spinalen Meningen mit Befall der perineuralen Scheiden mehrerer Hirnnerven. Ausserdem aber konnte er Carcinomzellen in den Lymphscheiden der Nerven des Plexus sacralis nachweisen. Auch die Spalten des Epineuriums waren mit Carcinom angefüllt, und die Wucherung griff mit den vom Perineurium eindringenden Septen auf das Endoneurium über. Auf Schnitten konnte KNIERIM verfolgen, wie sich die Infiltration in der Längsrichtung der Nerven ausbreitete, bis zu den spinalen Wurzeln, und über diese hinaus ins Spatium subarachnoidale. Die Spinalganglien wurden dabei meist umgangen. Im Subarachnoidalraum zeigte sich dann eine freie diffuse Ausbreitung. Die Blutgefässe waren überall frei von Tumorzellen, hingegen fanden sich stellenweise Lymphgefässe, auch mitten im gesunden Gewebe, mit Geschwulstelementen angefüllt. KNIERIM kam daher zur Auffassung, das Carcinom verbreite sich in diesen Fällen auf dem Lymphwege, sowie über die präformierten Lymphbahnen der peripheren Nerven. Dieser Meinung schlossen sich KINO und andere Autoren an. BUERGSTEIN fand Tumorzellen in den Lymphscheiden spinaler Nerven bei mehreren Primärtumoren (Bronchialcarcinom, Mammacarcinom, Uteruscarcinom) mit gelegentlichem Fortwachsen bis zur Dura, jedoch war bei seinen sechs rückenmarksnahen Carcinomen die Leptomeninx nie befallen. Er kam zum Schluss, dass eine lymphogene Metastasierung über die Rückenmarksnerven zwar nicht ausgeschlossen aber ungewöhnlich sei.

Es wurde wiederholt versucht, die Theorie experimentell zu belegen. Die Untersuchungen gehen auf KEY & RETZIUS zurück, welche bei Injektionen an der Leiche fanden, dass schon bei geringem Druck die peripheren Nervenstämme vom Subarachnoidal- und Subduralraum aus injiziert werden. Sie nahmen an, dass, ob schon keine offene Verbindung der beiden Hüllräume bestehe, die völlige Trennung im Bereich der Wurzelnerven mehr oder weniger verloren gehe, dass aber keine Kommunikation zu den übrigen Lymphgefässen existiere. PETTE & DEMME spritzten Tusche in den N. ischiadicus von Kaninchen und konnten diese anschliessend in den subarachnoidalen Räumen des Rückenmarks nachweisen. SARDEMANN & SPITZER arbeiteten an lebenden Tieren. Sie gaben sterile Methylenblaulösung intralumbal und fanden diese später in den Spinalnerven wieder.

Alle diese Autoren nehmen an, dass eine direkte Verbindung zwischen Subarachnoidalraum und Lymphräumen der peripheren Nerven bestehe. Sie folgern daraus, dass Tumorzellen auf diesen präformierten Wegen von der Primärgeschwulst aus zur Leptomeninx gelangen können, um dann hier eine diffuse Ausbreitung zu erfahren.

Daneben wurde auch schon an eine retrograde Metastasierung über das Lymphgefäßsystem gedacht, ausgehend von den Halslymphknoten. Da diese aber sehr oft tumorfrei sind, und sich entsprechende Befunde kaum je erheben liessen, ist diese Ansicht heute ziemlich verlassen.

Es bleibt der Blutweg als mögliche Verbindung zwischen primärer Geschwulst und sekundärer Meningealcarcinose zu diskutieren. Eine Ausbreitung dieser Art ist durchaus denkbar und wird in gewissen Fällen als sicher erachtet, nämlich in jenen, wo neben den Meningen auch das Gehirn metastatisch befallen ist, und wo sich zwischen Gehirn- und Hirnhautmetastasen direkte Beziehungen vermuten lassen. Nun sind aber, wie oben beschrieben wurde, gerade diese Fälle selten, und das Fehlen von intracerebralen Knoten ist für die carcinomatöse Meningitis bezeichnend. Diese Tatsache lässt eine hämatogene Genese der Meningealcarcinose auf üblichem Wege nicht sehr wahrscheinlich erscheinen.

Nicht selten ist das Zentralnervensystem die einzige sekundäre Lokalisation eines entfernten Primärtumors. Dies ist auf vaskulärer Basis schwierig zu erklären. Nimmt man eine hämatogene Streuung an, so stellt sich die Frage, wie die Tumorzellen aus den Brust- und Bauchorganen ins Gehirn gelangen, ohne bei der obligaten Lungenpassage pulmonale Metastasen hervorzurufen. Ein offenes Foramen ovale wird bei diesen Fällen nicht immer gefunden. Solche Ueberlegungen liessen in neuerer Zeit einige amerikanische Forscher nach anderen Ausbreitungsmöglichkeiten suchen. Dabei wurde ein direkter Weg, auf welchem eine hämatogene Streuung ins Zentralnervensystem unter Umgehung der Lunge erfolgen kann, im vertebralen Venensystem gefunden. Dieses Vertebral venous system der englischen Literatur bildet ein Netz von dünnwandigen, klappenlosen Venen in segmentaler Anordnung. Die Venenplexus liegen der Wirbelsäule entlang und gehen cranial in das System der Sinus durae matris über. Es bestehen reichliche Anastomosen mit Venen der Körperhöhlen, daneben auch Verbindungen zu den Rückenmarksgefässen. Angeschlossen sind ferner die Venen der Brust- und Bauchwand, sowie die Venae vasorum der grossen Extremitätengefässe. BATSON fügt das vertebrale Venensystem dem Cava-, Pulmonal- und Portasystem als viertes System bei. Das Blut steht darin unter geringem Druck, sodass es leicht zu Stagnation und damit zur Blutspeicherung kommen kann.

BATSON stellte Versuche an, indem er Kontrastmittel injizierte und tatsächlich eine Ausbreitung über die vertebralen Venen bis in die Schädelhöhle fand.

Auch bei Injektionen in eine kleine Vene der Mamma floss der Farbstoff in diese vertebralen Gefässe und ihre Anastomosen. Er liess sich bis in die Gefässe der Dura mater verfolgen. COMAN & DE LONG arbeiteten mit Suspensionen von Tumorzellen. Sie injizierten Aufschwemmungen von Walker rat carcinoma 256 in die

V. femoralis bei Ratten und Kaninchen, worauf sich Geschwülste in den Lungen entwickelten. Bei gleichzeitiger Kompression des Abdomens erfolgte die Ausbreitung aber durch das vertebrale Venensystem, und die der V. cava angeschlossenen Organe blieben tumorfrei, bis auf einen einzigen Fall mit Lebermetastasen

Die Verfasser dieser Arbeiten glauben an die Möglichkeit einer Metastasierung ins Zentralnervensystem auf diesem Wege. Da Verbindungen des vertebralen Venensystems zu den meningealen Gefäßen gefunden wurden, könnte theoretisch auf gleiche Weise auch eine Hirnhautcarcinose entstehen. Ein Beweis wurde für diese Hypothese bis anhin allerdings nicht erbracht.

Die Frage nach der Pathogenese der Meningitis carcinomatosa lässt sich nach diesen Betrachtungen wohl am ehesten so beantworten, dass je nach Fall zu entscheiden ist, welcher Metastasierungsweg eingeschlagen wurde. Mit Sicherheit kann gelegentlich bei naheliegendem Primärtumor eine Invasion der Leptomeninges per continuitatem erfolgen. Für die meisten Fälle dürfte jedoch eine Metastasierung auf dem Lymphwege, über die Lymphscheiden der Hirn- und Rückenmarksnerven, angenommen werden. Dieser Weg kann einerseits direkt vom Primärtumor aus beschritten werden, und andererseits können ihn die Geschwulstzellen auch erst von einer metastatischen Zwischenstation aus einschlagen.

Diese Annahme führt zur Frage zurück, ob die meningeale Carcinose eine Besonderheit bestimmter Carcinome bedeute, und ob bei ihrer Entstehung besondere Mechanismen anzunehmen seien. Auf der einen Seite finden sich als verantwortliche Primärtumoren mit Abstand die häufigen Carcinome der Lunge, der Brust und des Magens, was zur Ansicht verleitet, diese kämen schon allein wegen ihrer Häufigkeit am ehesten in die Lage, die an sich seltene Meningealcarcinose zu verursachen. Demnach würde diese weder hinsichtlich ihrer Abstammung noch ihres Entstehungsweges eine Sonderstellung einnehmen. Wenn aber andererseits, von den kontinuierlich entstandenen Fällen abgesehen, eine Genese dieser Erkrankung über die perineuralen Lymphscheiden angenommen wird, wofür einzelne Beobachtungen und experimentelle Ergebnisse sprechen, so könnte doch die Topographie der primären Geschwulst eine Rolle spielen, indem vor allem solche Malignome als Ausgangspunkte in Frage kommen, deren Lage eine Metastasierung dieser Art besonders leicht macht. Diese Bedingung erfüllen zweifellos die rückenmarksnahen Krebse der Brust und der Lunge. Auch die Tumoren des Magens und des kleinen Beckens lassen sich hier leicht einordnen.

Unter dieser Betrachtungsweise wäre also die carcinöse Leptomeningitis eine seltene, auf eigenem Wege entstehende, sekundäre Manifestation von durch ihre Lage besonders disponierten Carcinomen. Obschon manches für diese Hypothese spricht, konnte sie bisher nicht bewiesen werden. Vielleicht könnte dies erreicht werden,

wenn in weiteren Fällen systematische Untersuchungen der cerebralen und spinalen Nerven zwischen Primärtumor und Zentralorgan durchgeführt würden. Dieses mühevollen Unternehmen würde möglicherweise nähere Aufschlüsse über das eigenartige Krankheitsbild ergeben.

Eine Metastasierung auf hämatogener Basis darf bei den reinen Formen meningealer Carcinose wohl ausgeschlossen werden. Sie ist in jenen Fällen anzunehmen, in welchen der sekundäre Tumorbefall das Zentralnervensystem und seine Hüllen gemeinsam betrifft. Dabei kann es sich sowohl um eine multiple embolische Streuung ins nervöse Parenchym und in die Meningen handeln, als auch um eine kombinierte Aussaat, indem zunächst das Zentralorgan auf dem Blutwege erreicht wird, und dann die weitere Verbreitung kontinuierlich oder lymphogen erfolgt. (P. C. MEYER & REAH; LOEHE; BUERGSTEIN) Dass über das vertebrale Venensystem eine Ausbreitung maligner Tumoren erfolgen kann, ist anzunehmen. Ein isolierter Befall der Meningen dieser Art kann nicht ausgeschlossen werden, dürfte aber kaum die Regel sein.

Mehrfach wurde in der Literatur die Frage aufgeworfen, ob operative Eingriffe am Primärtumor eine Metastasierung in die Hirnhäute begünstigen, indem durch das Eröffnen von Blut- und Lymphgefäßen die Verbreitung der Geschwulstzellen gefördert wird. Auch dieses Problem ist nicht entschieden. Immerhin ist allgemein bekannt, dass gerade bei Mammacarcinomen, die nicht absolut radikal operiert werden, postoperativ eine perakute Exacerbation des "wild gewordenen" Malignoms eintreten kann. Ferner ist, bei Annahme einer lymphogenen Ausbreitung, der Gedanke nicht abwegig, bei der Operation, und besonders beim Angehen tumorbefallener Lymphknoten, könnten Geschwulstelemente in eröffnete Lymphgefäße eingebracht werden. Tatsächlich finden sich im Schrifttum zahlreiche Fälle von operierten Carcinomen, hauptsächlich in der Gruppe der Brustkrebse, die später eine meningeale Aussaat ergaben, wie dies auch bei der hier beschriebenen eigenen Beobachtung zutrifft. Doch werden in vielen Publikationen keine chirurgischen Eingriffe erwähnt, und beim Fall von ALSBERG wiederum bestanden schon vor der Operation eines Magencarcinoms meningitische Symptome. Interessant ist die Angabe von STRANGE, wonach bei einer Anzahl von Patienten mit operativen Eingriffen am Schädel wegen klinischen Fehldiagnosen durchwegs ein tieferes Eindringen des Tumors in die Hirnrinde zu sehen war, als dies bei nicht operierten der Fall ist.

Die eigene Beobachtung betrifft einen Fall von Meningitis carcinomatosa ohne Zeichen anderer Sekundärtumorbildung. Hervorgegangen aus einem operierten Mammacarcinom bot sie hinsichtlich ihres klinischen Verlaufs und ihres autoptisch erhobenen Befundes vollkommen das Krankheitsbild, das einem Querschnitt durch die bisher beschriebenen Fälle entspricht. Als mutmasslicher Weg der Metastasierung

erscheint die Annahme einer lymphogenen Ausbreitung naheliegend, nachdem schon bei der Operation ein metastatischer Befall der axillären Lymphknoten gefunden worden war. Falls die Invasion der Leptomeninx über die perineuralen Lymphscheiden erfolgte, war hier der Weg durch den Plexus brachialis nicht weit, was zu der relativ kurzen Zeitspanne bis zum Auftreten der meningitischen Symptome passen würde.

Wenn der beschriebene Fall auch mit der üblichen Erscheinung der meningealen Carcinose übereinstimmt, so weist er doch eine ausgesprochene Besonderheit auf, nämlich den Strukturwechsel des Infiltrates vom carcinomatösen und meningomatösen Charakter. Dieses Problem sei abschliessend noch kurz diskutiert. Der hier vorliegende fließende Uebergang der diffusen epithelialen Blastomatose in Partien von mesenchymalem, meningomatösem Bau nimmt eine Sonderstellung ein. Das gemeinsame Bestehen von neoplastischer Meningitis und Meningomen wird in der Literatur mehrfach erwähnt. Besonders nahe an die eigene Beobachtung kommen die Fälle von BERNSTEIN, der die ausgedehnte Metastasierung eines Mammacarcinoms in ein Duraendotheliom beschreibt, und von FRIED, der über diffuse Infiltration eines Meningoms durch Zellen eines Bronchuscarcinoms berichtet. FREEDMAN, FEIRING & DAVIDOFF schildern drei Fälle gleichzeitigen Vorkommens von Mammacarcinomen und intraspinalen Meningomen. Ein ungewöhnliches neurocutanes Syndrom findet sich in der Publikation von NEUBUERGER, DANIELS & DRAPER, die bei einem Patienten mit multiplen Naevi pigmentosi autoptisch mehrere Metastasen in Gehirn und Dura neben einer diffusen primären Melanomatose der Leptomeninx sahen. MARBURG, ANDERSON & REZEK fanden bei einem Fall diffuser Endotheliomatose der Leptomeninx auch ein kleines Meningom mit Psammomkörnern und einem Knochensplitter. In der Kasuistik von REICHENBACH & NIEDERER werden zweimal neben diffuser Sarkomatose der Meningen auch kleine begrenzte Meningome beschrieben. Ähnliche Angaben finden sich in den ausführlichen Arbeiten von BAILEY und CUSHING, sowie bei weiteren Autoren.

Das mikroskopische Bild des meningomatösen Tumors im eigenen Falle entspricht ungefähr dem von MARBURG beschriebenen meningealen Mesenchymom. Er fand dieses bei der Sektion eines Patienten, der wegen eines Astroblastoms zweimal operiert worden war, in der Umgebung eines bei der einen Operation wegen starker Blutung zurückgelassenen Gazestreifens und führt seine Genese auf den Dauerreiz durch den Fremdkörper zurück. Der gleiche Verfasser weist auf weitere Beschreibungen hin, in welchen nach Fremdkörperreiz analoge Befunde erhoben werden konnten. ESSBACH erwähnt einige Faktoren, die zur Deutung dieser Frage beitragen können:

Die meningealen Tumoren sind mesenchymaler Herkunft. Sie zeigen vielgestaltige Erscheinungsformen. Bei ihrer Entstehung spielen mehrere causale und formalgenetische Faktoren eine Rolle. Es wird angenommen, dass sich das Arachnothel durch

verschiedenartige Reize zur Proliferation anregen lässt, und dass ihm eine besondere Bereitschaft zur Tumorbildung innewohnt. Posttraumatische Meningome sind sichergestellt, ebenfalls solche, die auf chronisch entzündliche oder Fremdkörperreize zurückzuführen sind. Als weitere ätiologische Faktoren werden gewebliche Differenzierungsstörungen angeführt, wofür neben dem häufigen multiplen Auftreten insbesondere die zahlreichen Kombinationen mit anderen geweblichen Anomalien oder Tumoren sprechen, eine Tatsache, die beim Meningomträger eine Neigung zu Fehldifferenzierung annehmen lässt. Ohne auf die verschiedenen Typen einzugehen, sei noch erwähnt, dass bei diffusem Auftreten meningomatöser Strukturen aus dem histologischen Bild oft schwierig zwischen Gut- und Bösartigkeit des Tumors zu unterscheiden ist.

Bei Berücksichtigung dieser Faktoren der Meningomgenese, mit besonderer Hervorhebung einer allgemeinen Tendenz zur Fehldifferenzierung und einer speziellen Bereitschaft der meningealen Elemente zur Proliferation, scheint die Annahme naheliegend, dass die Infiltration der Leptomeninx durch die Metastase einen zweiten meningealen Tumor angeregt oder induziert hat, sodass von einem Induktionstumor gesprochen werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Meningitis carcinomatosa ist eine seltene Form der Metastasierung von Carcinomen in die weichen Hirn- und Rückenmarkshäute. Sie tritt hauptsächlich bei primären Krebsen der Lunge, der Mamma und des Magens auf. Ihr klinisches Bild gleicht sehr einer tuberkulösen Meningitis. Pathologisch-anatomisch besteht eine diffuse Infiltration der leptomeningealen Maschenräume mit perivaskulären Uebergriffen auf die oberflächlichsten Rindenschichten und Invasion der peri- und endoneuralen Lymphecheiden cerebraler und spinaler Nervenstämmen. Für den Befall der Meningen dürfte in den meisten Fällen eine Ausbreitung des Tumors über die Lymphbahnen der peripheren Nerven verantwortlich sein.

Bei einer eigenen Beobachtung trat eine isolierte Meningealcarcinose ohne weitere sekundäre Tumorbildung bei einem scirrhösen Mammacarcinom auf. Neben der epithelialen Infiltration der Leptomeninx fanden sich Partien von meningomatöser Struktur, die als Induktionstumoren aufgefasst werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- Alajouanine Th. , Boudin G. , Nick J. et Contamin
Polyradiculonévrite généralisée rapidement mortelle;
Meningite cancéreuse et infiltration directe des racines
au contact des méninges malades.
Revue neur. 82, 40-44, 1950
- Alpers B. J. and Smith O. N.
Carcinomatosis of the meninges of the spinal cord and
base of the brain, without involvement of the parenchyma,
secondary to carcinoma of the lung.
Amer. J. canc. 32, 361-366, 1938
- Alsberg J.
Diffuse Karzinomatose der weichen Hirn- und Rücken-
markshäute nach operiertem Magenkarzinom.
Dtsch. med. Wschr. 49, 518-519, 1923
- Anderson R.
Diodrast studies of the vertebral and cranial venous sys-
tems. To show their probable rôle in cerebral metastases.
J. neurosurg. 8, 411-422, 1951
- Bailey P.
zit. nach Essbach H.
- Bailey P. and Cushing H. zit. nach Eden K. C.
- Batson O. V.
The function of the vertebral veins and their rôle in the
spread of metastases.
Ann. Surg. 112, 138-149, 1940
- "
The rôle of the vertebral veins in metastatic processes.
Ann. intern. Med. 16, 38-45, 1942
- Bernstein S. A.
Metastasierung eines Mammacarcinoms in ein Duraen-
dothelium.
Zbl. Path. 58, 163-166, 1933
- Brown J. A. and Peyton W. T.
Brain tumors simulating meningitis.
J. neurosurg. 8, 459-468, 1951
- Bürgstein A.
Ueber die Metastasierung des Carcinoms in die Meningen.
Frankfurt. Z. Path. 54, 457-472, 1940
- Chytka B.
Carcinosis of pia mater.
Lék. listy 7, 575-577, 1952
Ref. in Zbl. ges. Neurol. & Psychiat. 123, 389
- Coman D. R. and De Long R. P.
The rôle of the vertebral venous system in the metastasis
of cancer to the spinal column.
Cancer 4, 610-618, 1951
- Csermely H.
Bösartiges Craniopharyngeom mit Metastasen in den Rük-
kenmarkshüllen.
Schweiz. Z. allg. Path. 13, 257-264, 1950

- Cushing H. zit. nach Essbach H.
- Danis P. et Brihayé-van Geertruyden M. Névrite optique rétrobulbaire bilatérale par métastases cancéreuses dans les gaines arachnoïdiennes.
Acta neurol. psychiat. Belg. 52, 345-359, 1952
- Dixon G. J. , Kerr A. S. and Sharp M. E. Meningitis carcinomatosa
Brain 69, 223-232, 1946
- Dodge jr. H. W. , Sayre G. P. and Svien H. J. Sugar content of the cerebrospinal fluid in diffuse neoplastic involvement of the meninges.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 27, 259-266, 1952
- Eden K. C. Dissemination of a glioma of the spinal cord in the meninges.
Brain 61, 298-310, 1938
- Eichwald E. J. , Goodman G. J. and Chang H. Y. Tumor transplantation to subdural space of heterologous hosts.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 78, 72-74, 1951
- Ernst P. Ueber das Wachstum und die Verbreitung bösartiger Geschwülste, insbesondere des Krebses in den Lymphbahnen der Nerven.
Beitr. path. Anat. Suppl. VII, 29-51, 1905
- Essbach H. Die Meningeome
Erg. Path. 36, 185-490, 1943
- Freedman D. A. , Feiring E. H. and Davidoff L. M. Carcinome of the breast and intraspinal meningioma.
J. neuropath. 8, 85-92, 1949
- Fried B. M. Metastatic inoculation of a meningioma by cancer cells from a bronchiogenic carcinoma.
Amer. J. Path. 6, 47-52, 1930
- Henschen F. Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hüllen.
In Lubarsch O. , Henke F. und Rössle R. : Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Band 13, 3. Teil, Springer 1955
- Kalm H. Ueber die Metastasierung von Geschwülsten in die Liquorräume.
Dtsch. Z. Nervenheilk. , 159, 397-407, 1948
- Key und Retzius zit. nach Ernst P. ; Sardemann H. & Spitzer H.
- Kino F. Zur Kenntnis der diffusen Karzinose der Meningen.
Zschr. ges. Neurol. & Psychiat. 103, 198-209, 1926

- Knierim G. Ueber diffuse Meningealcarcinose mit Amaurose und Taubheit bei Magenkrebs.
Beitr. path. Anat. 44, 409-427, 1908
- Lesse S. and Netsky M. G. Metastasis of neoplasms to the central nervous system and meninges.
Arch. Neurol. Psychiat. Chicago 72, 133-153, 1954
- Lissauer M. Zur Kenntnis der Meningitis carcinomatosa.
Dtsch. med. Wschr. 37, 16-17, 1911
- Löhe H. Zwei Fälle von Metastasenbildung bösartiger Geschwülste in der Leptomeninx.
Virchow Arch. 206, 467-471, 1911
- Madow L. and Alpers B. J. Encephalitic form of metastatic carcinoma.
Arch. of Neur. 65, 161-173, 1951
- Marburg O. Ueber Reizgeschwülste und meningeale Tumoren (meningeales Mesenchymom).
Virchow Arch. 294, 759-773, 1935
- Marburg O. , Anderson J. L. and Rezek P. Diffuse polymorphous interarachnoidal meningotheioma.
J. neuropath. 2, 326-340, 1943
- Marchand Diffuse Verbreitung von Carcinomzellen von einem Maligne carcinom.
Münch. med. Wschr. 54, 637, 1907
- Meier A. Ueber Karzinose der weichen Hirnhäute.
Zbl. allg. Path. 55, 212-216, 1932
- Meissner G. F. Carcinoma of the stomach with meningeal carcinosis.
Cancer 6, 313-318, 1953
- Meyer E. zit. nach Alsberg J.
- Meyer P. C. and Reah T. G. Secondary neoplasms of the central nervous system and meninges.
Brit. J. cancer 7, 438-448, 1953
- Moreau R. , Boudin G. , Auquier L. et Le Henaff Carcinomatose diffuse du système nerveux, avec polyradiculonévrite cancéreuse et cécité par infiltration des nerfs optiques.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 68, 705-710, 1952
- Neubürger K. T. , Daniels L. E. and Draper P. A. Nevocytoblastoma of the brain and meningocutaneous melanomatosis.
J. neuropath. 2, 140-147, 1943

- Pavlica F. Carcinosis of pia mater.
Lék. listy 7, 572-575, 1952
Ref. in Zbl. ges. Neurol & Psychiat. 123, 389
- Pette H. Ueber diffuse Karzinose der weichen Gehirn- und Rückenmarkshäute.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 74, 226, 1922
- " Ausbreitungsweise diffuser meningealer Hirn- und Rückenmarksgeschwülste und ihre Symptomatologie
Dtsch. Z. Nervenheilk. 109, 155, 1929
- Plaut A. Diffuse spinal-meningeal metastasis from paranasal carcinoma.
J. neuropath. 13, 385-390, 1954
- Popper J. Ueber experimentelle Studien zur Pathologie der Meningitis.
Wien. klin. Wschr. 59, 593-594, 1947
- Ramse O.B. Meningitis carcinomatosa
Nord. Med. 45, 517-519, 1951
- Reichenbach W. und Niederer K. Diffuse Sarkomatose der Meningen.
Mschr. Psychiat. Neurol. 127, 11-31, 1954
- Reymond A. Méningites tumorales.
Oncologia 6, 85-91, 1953
- Rogers D.E. and Mc Dermott W. Neoplastic involvement of the meninges with low cerebrospinal fluid glucose concentrations simulating tuberculous meningitis.
Amer. Rev. Tbc. 69, 1029-1036, 1954
- Sänger zit. nach Lissauer M.
- Sardemann H. und Spitzer H. Ueber den Zusammenhang des Subarachnoidalraumes mit den Lymphbahnen der peripheren Nerven im Bereiche des Rückenmarks.
Z. Neurol. Psychiat. 141, 664-667, 1932
- Schaltenbrand G. Die Nervenkrankheiten.
Thieme 1951
- Scheinker J. Zur Pathologie und klinischen Symptomatologie der diffusen Carcinomatose der Meningen.
Mschr. Psychiat. Neurol. 101, 275-290, 1939
- Schuster H. Ueber diffuse Meningealcarcinose.
Virchow Arch. 280, 194-203, 1931
- Siefert E. zit. nach Lissauer M.
- Spatz H. Versuche zur Nutzbarmachung der E. Goldmannschen Vitalfarbstoffversuche für die Pathologie des Zentralnervensystems (die Trypanblaueningitis).
Ref. in Zbl. ges. Neurol. & Psychiat. 35, 273-275, 1924

- Strange L. F. Metastatic carcinoma to the leptomeninges
Trans. Amer. Neurol. Ass. 77, 181-186, 1952
- Tammann H. Zur Kenntnis der Karzinose der Meningen.
Brun's Beitr. 168, 554-555, 1938
- Wade O. L. A case of chloroma infiltrating the spinal meninges.
J. Path. & Bact. 59, 331-334, 1947

